INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº56

BUSCA REFERENTE AOS DIAS 20, 21 E 22 DE JUNHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 13 ARTIGOS E 9 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ DIVERSOS PAÍSES

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 13 vacinas em fase clínica e 129 em fase pré-clínica. A vacina ChAdOx1-S, da *University of Oxford/AstraZeneca*, se encontra na fase 3 de avaliação. As seguintes vacinas estão em fase 1 e 2: vetor de adenovírus tipo 5 da *CanSino Biological Inc.*/Instituto de Biotecnologia de Pequim; mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Pequim/Sinopharm; Inativada com adjuvante de vacinas Alum do Sinovac; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 1: Inativada do *Institute of Medical Biology*, *Chinese Academy of Medical Sciences*; Vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da *Inovio Pharmaceuticals*; saRNA da *Imperial College London*; Vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; mRNA da Curevac.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

VACINAS, REMDESIVIR, PLASMA CONVALESCENTE, CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ ESTADOS UNIDOS E ÍNDIA

Nessa revisão, os autores discutem as terapias antivirais e os estudos em andamento de vacinas para COVID-19. De acordo com um estudo de uso compassivo não randomizado com remdesivir, uma melhora clínica foi observada em 36 dos 53 pacientes (68%), tratados com 200 mg por via intravenosa no dia 1 e 100 mg diariamente por nove dias de tratamento. Outros dois estudos demonstraram resultados contraditórios em relação ao uso dessa terapia. O primeiro, não mostrou resultados estatisticamente significativos para o tempo de melhora clínica. Já no segundo, um estudo duplo-cego controlado, houve diminuição estatisticamente significativa na recuperação de pacientes após 4 dias com remdesivir. Um estudo piloto realizado na China, com plasma convalescente, demonstrou melhora de quatro de cinco pacientes com COVID-19 grave, em um período de quatro dias a duas semanas após a primeira transfusão. Um estudo inicial com cloroquina, na China, mostrou alguns resultados positivos, embora com um tamanho pequeno da amostra (n = 30). No entanto, outro estudo recente não encontrou benefício no tratamento de pacientes com COVID-19 tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina. É destacado que a cloroquina e a hidroxicloroquina estão associados a efeitos colaterais como perda de visão, náusea e insuficiência cardíaca. Portanto, os autores não as recomendam para uso profilático. Até o momento, não há vacinas aprovadas para COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

No entanto, o processo de desenvolvimento está sendo simplificado, e várias vacinas entraram em ensaios clínicos. Os autores destacam duas vacinas: um de ácido nucleico, mRNA-1273, que está atualmente na Fase 1 e outra com vírus atenuado que se encontra na Fase 2. A previsão é que ambas estejam disponíveis no início de 2021.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Os autores não descrevem a estratégia de busca dos artigos ou o que motivou a escolha das terapias e das vacinas comentadas nessa revisão. Além disso, os autores não aprofundam a discussão a respeito dos estudos citados, no qual comentam superficialmente sobre os achados.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ FRANÇA

Nesta revisão sistemática, os autores analisaram todos os estudos intervencionais registrados no ClinicalTrials.gov (em 27/04/20), onde a hidroxicloroquina (HCQ) foi utilizada para profilaxia da COVID-19. Segundo eles, a análise detalhada desses estudos, alguns já em fase de recrutamento, fornece uma visão geral do uso da HCQ como agente profilático para COVID-19 em todo o mundo. Quarenta e um (n = 41) estudos foram identificados no ClinicalTrials.gov. Após a verificação dos critérios de elegibilidade, 31 estudos foram incluídos na análise qualitativa. Desses, 28 eram estudos randomizados e paralelos, e a maioria deles (74%, 23/31) eram, no mínimo, duplo-cego. Os autores relatam ter encontrado uma grande diversidade de doses de HCQ utilizadas nesse ensaios. 61% (19/31) dos estudos incluídos usaram uma dose de carga de HCQ, seguida por doses diárias (14/19) ou semanais (5/19), com doses iniciais variando de 400 a 1400 mg no 1º dia. Em relação à duração da profilaxia, o período variou de 5 a 180 dias (mediana = 40 dias) para regime diário, e de 3 a 24 semanas para regime semanal (mediana = 12 semanas). O regime profilático mais frequente (6/31 (19%)) foi uma dose de carga de 800 mg de HCQ no dia 1, seguida de 400 mg de HCQ durante quatro dias adicionais. Os autores destacam que essa diversidade posológica é benéfica, pois possibilita que vários regimes profiláticos sejam testados. Contudo, alertam que essa alta diversidade pode levar a diferentes interpretações dos resultados, com conclusões conflitantes. Neste sentido, defendem que a análise final desses ensaios clínicos seja feita por meio de uma extensa leitura dos resultados obtidos, em relação ao desenho clínico planejado. Por fim, alertam que, antes de acreditar em uma pequena mensagem de mídia social que anuncia o fracasso ou sucesso de um tratamento para COVID-19, será crucial ler e avaliar cuidadosamente os resultados de cada estudo, considerando o desenho e a qualidade de cada ensaio clínico executado.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 03/16 critérios foram atendidos. Três critérios não foram aplicados, uma vez que não houve metanálise dos dados. São limitações desta revisão: a questão da pesquisa e os critérios de inclusão não foram definidos de acordo com os componentes PICO; não houve declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização do estudo, nem houve justificativa para possível desvio significativo do protocolo; as informações sobre a estratégia de pesquisa bibliográfica utilizada foram parcialmente descritas; não há informação se a seleção e a revisão dos estudos foram feitas em duplicata; os autores não forneceram uma lista dos estudos excluídos, nem justificaram as exclusões; os detalhes dos estudos incluídos foram parcialmente descritos; não houve menção sobre avaliação do risco de viés (RoB) nos estudos individuais incluídos; os autores não relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos.

MEDICAMENTOS ANTITROMBÓTICOS

REVISÃO RÁPIDA (SISTEMÁTICA) \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Esta revisão sistemática rápida teve como objetivo sintetizar evidências sobre a incidência e os resultados de tromboembolismo com terapias antitrombóticas na COVID-19. Os autores reportam que a incidência de tromboembolismo em pacientes hospitalizados com COVID-19 variou de 25 a 53% em quatro séries retrospectivas. Foram identificados 3 estudos (1 estudo de coorte retrospectivo, 1 estudo observacional prospectivo não controlado e 1 série de casos) examinando os resultados entre os pacientes com COVID-19 que receberam terapias antitrombóticas. Todos esses estudos incluíram diferentes intervenções (tromboprofilaxia com heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM); um protocolo de tromboprofilaxia intensivo com HBPM, antitrombina e clopidogrel; e terapia de resgate com ativador de plasminogênio tecidual e heparina). Esses estudos são de baixa qualidade geral devido a limitações metodológicas, incluindo protocolos pouco claros de seleção de pacientes, falta de relato ou ajuste das características basais do paciente, duração inadequada do acompanhamento e relato parcial dos resultados. Assim, concluem que as evidências sobre tromboembolismo na COVID-19 não justificam uma mudança na orientação atual sobre tromboprofilaxia entre pacientes hospitalizados.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 8/16 critérios foram atendidos (3 não são aplicáveis, pois não foi feita metanálise). Não houve registro a priori do protocolo utilizado para condução da revisão, a seleção dos estudos e extração dos dados foi feita por um único leitor, não foi fornecida a lista de estudos lidos e excluídos, bem como justificativa para exclusão dos mesmos, também não foi mencionada a fonte de financiamento dos estudos incluídos e não houve discussão sobre a heterogeneidade dos dados.

LOPINAVIR E RITONAVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE \ *ARÁBIA SAUDITA*

Nesse estudo, os autores realizaram uma revisão sistemática e metanálise com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do lopinavir/ritonavir (Lop/r) em pacientes com COVID-19. A revisão, que seguiu um protocolo pré-publicado e buscas em oito bases de dados, teve como desfecho primário a eficácia do Lop/r em pacientes com COVID-19 e, como desfecho secundário, os eventos adversos associados ao seu uso. Após triagem e seleção, onze artigos foram incluídos na revisão sistemática e seis, na metanálise. A avaliação da cura virológica com sete dias de tratamento entre Lop/r (*n* = 171) e terapia antiviral (*n* = 117) demonstrou resultado favorável ao tratamento com Lop/r (diferença média =-0,81 dia; IC95%,- 4,44 a 2,81; *p* = 0,007, I2 = 80%). A avaliação da cura virológica com sete dias de tratamento entre Lop/r (*n* = 127) e umifenovir (*n* = 87) não demonstrou diferença significativa (diferença média = 0,95 dia; IC 95%,- 1,11 a 3,01; *p* = 0,09, I2 = 58%). A avaliação da cura virológica com sete dias de tratamento, entre Lop/r (*n* = 93) *vs.* umifenovir + Lop/r (*n* = 75) não demonstrou diferença significativa (-0,83 dia; IC 95%,-2,45 a 0,78; *p* = 0,66, I2 = 0%). A avaliação de tempo para normalização da temperatura corporal não demonstrou diferença quando comparado os tratamentos com Lop/r (*n* = 93) *vs.* umifenovir (*n* = 71) (OR = 0,87; IC 95%, 0,42 a 1,78; *p* = 0,61, I2 = 0%). A avaliação de tempo para normalização da temperatura corporal não demonstrou diferença na comparação entre tratamento com Lop/r (*n* = 93) e tratamento convencional (OR = 0,99; IC 95%, 0,49 a 1,99, *p* = 0,35, I2 = 0%). Quanto aos eventos adversos, o braço Lop/r (*n* = 45) apresentou mais efeitos colaterais do que o braço umifenovir (*n* = 14) (OR = 2,66; IC 95%, 1,36 a 5,19; *p* = 0,004, I2 = 0%) e do que o braço convencional (*n* = 10) (*p* < 0,001). Os principais eventos adversos relatados foram náusea, vômito e diarreia. Ademais, houve relato de gastrites agudas e lesão renal aguda. Os autores concluem que a terapia com Lop/r não demonstrou vantagem significativa em comparação com a terapia de umifenovir ou terapia convencional.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 15/16 critérios foram atendidos. Os autores não mencionam as fontes de financiamento dos artigos incluídos no estudo. Segundo os autores, a principal limitação do estudo foi o pequeno tamanho amostral, que totalizou 1192 pacientes. Os autores também relataram dificuldade para comparar os estudos devido a heterogeneidade dos mesmos. Vale ressaltar que este artigo ainda não foi avaliado por pares.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE PROSPECTIVA \ *BRASIL*

O objetivo deste estudo prospectivo foi avaliar a depuração da carga viral em pacientes com COVID-19 submetidos ao tratamento com hidroxicloroquina (HCQ), em comparação com um grupo controle que não recebeu o medicamento. Os pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada receberam 400 mg de HCQ a cada 12 horas por 10 dias, de acordo com a decisão médica. Amostras de

swab nasal foram coletadas nos dias 1, 7 e 14 após admissão, e analisadas por RT-PCR, onde os valores do limiar do ciclo (*Cycle thereshold* [Ct]) foram utilizados como medida semiquantitativa da carga viral. Ressalta-se que a quantidade de RNA viral presente nas amostras positivas é inversamente proporcional ao valor correspondente de Ct, ou seja, quanto maior a quantidade de RNA viral nas amostras, menor o valor de Ct obtido. A variação entre os valores consecutivos de Ct (ΔCt) para cada paciente também foi avaliada. Os autores informam que coletaram 155 amostras de 66 pacientes com COVID-19 (60% do sexo feminino), com idade média de 58 anos. Em todos os pacientes, cargas virais mais altas foram detectadas logo após o início dos sintomas, e diminuíram gradualmente por volta da segunda semana da doença. Contudo, não houve diferença significativa nas três medidas consecutivas de carga viral (ΔCt) entre os 2 grupos estudados ($p > 0,05$). A variação de carga viral (ΔCt) em diferentes intervalos de coleta de amostras ($\Delta t < 7$; 7-12 e > 12 dias) também foi avaliada. Novamente, não foi observada diferença significativa na depuração da carga viral entre os 2 grupos ($p = 0,362$ para $\Delta t < 7$ dias; $p = 0,403$ para Δt 7-12; $p = 0,516$ para $\Delta t > 12$ dias, pelo teste ANOVA bidirecional). Como conclusão, os autores informam que, neste estudo, não foi observada nenhuma alteração na carga viral *in vivo* com o uso da HCQ.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 06/11 critérios foram atendidos. Embora recrutados a partir da mesma população, não há informação sobre as características clínicas e demográficas dos pacientes, para garantir que os dois grupos foram semelhantes. Em adição, embora o estudo tenha selecionado apenas pacientes com COVID-19 moderada, não há informação sobre o método utilizado para classificar o grau da COVID-19 nos pacientes. Não foi informado como a exposição (uso da HCQ) foi medida, sendo assim, não e possível avaliar se um método válido e confiável de medida da exposição foi utilizado. Não foi mencionado se fatores de confusão foram identificados, nem se estratégias para lidar com esses fatores foram utilizadas nas análises. Embora os métodos estatísticos utilizados sejam adequados para comparar as variáveis do estudo, não fica claro se o número de amostras utilizados foi suficiente para garantir poder estatístico adequado. Por fim, trata-se de um estudo pré-publicado, que ainda não foi revisado por pares, o que pode explicar algumas diferenças entre informações contidas no resumo do artigo, com aquelas apresentadas nos resultados do estudo.

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA (IECAS) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

COORTE RETROSPECTIVO \ *DINAMARCA*

O estudo de coorte retrospectivo foi realizado a fim de esclarecer questões sobre as hipóteses levantadas referentes ao uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), e um risco de piores desfechos da COVID-19. Neste estudo foi avaliado se o uso de IECA/BRA estava associada a suscetibilidade à COVID-19 e ao

risco de morte ou infecção grave entre aqueles com a infecção. Foram incluídos no estudo 4.480 participantes com a COVID-19; 895 (20%) em uso de IECA/BRA e 3.585 (80%) não usuário de IECA/BRA. Das características basais dos pacientes, o grupo em uso de IECA/BRA tinha mais idosos que os não usuários (mediana: 72,8 anos [IQR, 61,0–81,0] *vs.* 50,1 anos [IQR, 37,2–64,5]) e com mais comorbidades, principalmente, cardiovascular (21,6% *vs.* 5,2% infarto do miocárdio prévio e 14,6% *vs.* 3,1% com insuficiência cardíaca). No grupo IECA/BRA, 18,1% morreram em até 30 dias *vs.* 7,3% no grupo não usuário, mas essa associação não mostrou significância quando realizado o ajuste para idade, sexo e histórico médico (razão de risco ajustada [HR], 0,83 [IC95% 0,67–1,03]). Morte por COVID-19 grave ocorreu em 31,9% dos usuários de IECA/BRA *vs.*14,2% dos não usuários em 30 dias (HR ajustada, 1,04 [IC 95%, 0,89–1,23]). A COVID-19 grave ocorreu em até 30 dias em 576 pacientes (12,9%): 203 (22,6%) entre os usuários de IECA/BRA e 373 (10,4%) entre os não usuários. Na análise de caso-controle aninhada referente à suscetibilidade da COVID-19, 571 pacientes com a doença e hipertensão prévia (idade média de 73,9 anos; 54,3% homens) foram comparados com 5.710 controles pareados por idade e sexo com hipertensão prévia, mas sem a COVID-19. Entre aqueles com a COVID-19, 86,5% usaram IECA/BRA versus 85,4% dos controles; O uso de IECA/BRA comparado a outros anti-hipertensivos não foi significativamente associada a maior incidência de COVID-19 (HR ajustado, 1,05 [IC 95%, 0,80–1,36]). Entre os pacientes diagnosticados com COVID-19, este estudo não encontrou associação significativa entre o uso prévio de IECA/BRA e mortalidade ou COVID-19 grave após a análise ajustada das comorbidades e dados demográfico apresentados na linha de base. Além disso, o uso de IECA/BRA não foi associada a uma maior taxa de incidência do diagnóstico da COVID-19 em relação aos usuários de outros medicamentos anti-hipertensivos. Os autores concluem que os achados neste estudo não apoiam a descontinuação de medicamentos IECA/BRA no contexto da pandemia da COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Uma das fragilidades observadas foi que alguns dos participantes incluídos no estudo não estavam com seus resultados para SARS-CoV-2 disponíveis e, assim, não seria possível garantir que estavam livres do desfecho. Os grupos comparados não eram similares. Os participantes foram selecionados a partir de um sistema nacional de informações de pacientes e em um curto período de tempo. Isso poderia resguardar um viés de seleção, pois as estratégias de triagens podem ter sido diferentes no início da pandemia. Foram incluídos poucos pacientes no grupo intervenção, pois, de acordo com os autores, pacientes de outras unidades não são registrados no sistema do hospital, somente aqueles atendidos no serviço. Além disso, foram recuperadas informações das farmácias para o uso de IECA/BRA, pois não estavam disponíveis os dados das medicações dos pacientes no sistema do hospital. É um estudo observacional, desta forma nenhuma inferência de causa e efeito pode ser realizada e sim somente interpretação de associação.

CLOZAPINA

COORTE RETROSPECTIVO \ *REINO UNIDO*

Uma vez que a clozapina tem efeitos na imunidade e no risco de pneumonia, investigou-se se este tratamento estava associado a um risco aumentado de ter COVID-19 em pacientes com esquizofrenia em 4 bairros de Londres. Trata-se de coorte retrospectiva com dados do *South London e Maudsley NHS Foundation Trust* (SLAM), um provedor de saúde mental. A coorte foi composta por indivíduos com diagnóstico de distúrbios do espectro da esquizofrenia; em uso de medicação antipsicótica; e em atendimento ambulatorial ou hospitalar no SLAM em 01/03/2020 (data anterior ao primeiro caso de COVID-19 no SLAM). Os pacientes foram acompanhados até serem diagnosticados com COVID-19, morrerem ou atingirem o final do período de observação (18/05/2020), o que ocorresse primeiro. O desfecho de interesse foi infecção por SARS-CoV-2. As pessoas em uso de clozapina foram o grupo exposto e aqueles em qualquer outro tratamento antipsicótico, o grupo não exposto. Haviam 6.309 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão. A média de idade foi de 46,5 (DP = 14,8) anos, e os homens eram 61,7%. Em descrição étnica: 50,6% eram pretos, 33,2% brancos, 13,7% asiáticos e outras etnias, e 2,5% tinham dados faltantes. Dos indivíduos que usavam clozapina, 66% eram homens, 46% eram pretos, 80% eram fumantes e 48% tinham IMC alto (obeso). Comparado aos pacientes que não estavam em tratamento com clozapina, uma proporção maior de pacientes tratados com clozapina estava internada no hospital (13% *vs.* 6%), e tiveram mais dias de serviços SLAM nos últimos 3 meses. Daqueles que eram positivos para COVID-19, 41% estavam recebendo clozapina, comparados a 20% de pacientes que não eram positivos para COVID-19. A regressão de Cox foi realizada com dados de 5.535 indivíduos com informações completas, e o período médio de seguimento foi de 78,00 (DP = 7,03) dias. Desses, 92 apresentaram resultado positivo para COVID-19. O modelo bruto mostra uma taxa de risco (HR) de 2,62 (IC 95%: 1,73–3,96) para pacientes recebendo tratamento com clozapina e que deram positivo para COVID-19 . Realizou-se análises ajustadas para fatores sociodemográficos, internação e contato com o serviço SLAM, IMC e tabagismo. Os autores concluem que o tratamento com clozapina está associado ao aumento do risco de COVID-19, em comparação com qualquer outro tipo de tratamento antipsicótico, para pacientes com esquizofrenia. Fatores de confusão atenuaram, mas não explicaram completamente este efeito.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. A exposição, isto é, tratamento com clozapina, foi mensurada de acordo com o prontuário médico, o que pode acarretar em viés se o paciente não for aderente à terapia. O desfecho de interesse não foi mensurado de forma válida ou confiável, uma vez que não se sabe como o diagnóstico de COVID-19 foi confirmado. Ademais, os autores excluem da análise ajustada os pacientes com dados faltantes dos prontuários, mas não exploram o porquê do seguimento incompleto.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVO \ *FRANÇA*

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo observacional realizado no hospital universitário de Pitié-Salpêtrière, que avaliou pacientes adultos hospitalizados com sintomas leves a graves de COVID-19. Foram comparados os pacientes em tratamento padrão e pacientes que receberam hidroxicloroquina [HCQ (200 mg 3x/dia, por 10 dias)] em uso compassivo, além do tratamento padrão (TP). Foi realizada uma análise ponderada do escore de propensão para controlar os fatores de confusão: idade, sexo, tempo entre o início dos sintomas e a internação ≤ 7 dias, índice de comorbidade de Charlson, histórico médico de hipertensão arterial e obesidade, escore do NEWS2 na admissão hospitalar e gravidade da pneumonia. O desfecho primário foi o tempo transcorrido até um desfecho desfavorável, definido como: morte, admissão em uma unidade de terapia intensiva ou decisão de retirar ou suspender tratamentos que sustentam a vida, o que ocorresse primeiro. Foram analisados dados de 89 pacientes com COVID-19 confirmado por laboratório, 84 dos quais foram considerados na análise primária; 38 pacientes tratados com HCQ e 46 pacientes tratados com TP. Na admissão, a idade média dos pacientes era de 66 anos, a mediana do índice de comorbidade de Charlson era 3 e a mediana do escore de gravidade do NEWS2 era 3. Após a ponderação do escore de propensão, o tratamento com HCQ não foi associado a um risco significativamente reduzido de desfecho desfavorável (HR: 0,90 [0,38; 2,1], p = 0,81). A sobrevida global não foi significativamente diferente entre os dois grupos (HR 0,89 [0,23; 3,47], p = 1). Assim, os autores concluem que, em adultos hospitalizados com COVID-19, não foi observada redução significativa do risco de desfechos desfavoráveis do tratamento com HCQ em comparação ao TP. Contudo, ressaltam que os fatores de confusão não medidos podem influenciar no poder do estudo e, por isso, ainda é necessário aguardar os resultados dos ensaios controlados em andamento para determinar se existe um lugar para a HCQ no tratamento da COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* 11/11 critérios foram atendidos. Apesar dos autores medirem alguns fatores de confusão, os mesmos mencionam que há alguns que podem não ter sido avaliados.

MEDICAMENTOS ANTI-REUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA(DMARDB, DMARDS SINTÉTICOS CONVENCIONAIS E GLUCOCORTICOIDES)

ESTUDO DE CASO-CONTROLE \ *ITÁLIA*

Estudo de caso-controle que avaliou o curso da COVID-19 em pacientes com doenças subjacentes, reumatismo e musculoesqueléticas. Foram coletados os dados de 1.525 pacientes com essas comorbidades, atendidos no ambulatório, e excluídos pacientes que foram classificados como urgentes. O grupo controle foi formado por pacientes sem as comorbidades reumatológicas e musculoesqueléticas

com diagnóstico confirmado para a COVID-19 e o grupo caso, com as comorbidades e a COVID-19. Foi realizada uma comparação entre os pacientes suspeitos e confirmados com COVID-19, sendo que 65 pacientes tinham confirmação para SARS-CoV-2 e 52 tinham um espectro de sintomas indicativos da COVID-19, sem testagem. Observou-se que os pacientes confirmados tinham idade mais avançada do que aqueles com suspeita de COVID-19 (mediana de idade: 68 [IQR 55–76] anos *vs.* 57 [49–67] anos; p = 0,0010) e eram mais propensos a ter hipertensão arterial (33 pacientes [51%] *vs.* 14 [27%]; *odds ratio* [OR] 2,8 [IC 95% 1,3–6,1]; p = 0,031) e obesidade (11 [17%] *vs.* 1 [2%]; OU 11,0 [1,3–83,4]; p = 0,0059). Não foram encontradas diferenças quanto à doença reumatológica ou terapia de base entre os casos confirmados e suspeitos da COVID-19. Quarenta e sete (72%) dos 65 pacientes com COVID-19 confirmados que desenvolveram pneumonia, exigiam admissão hospitalar. Doze (10%) mortes ocorreram entre os 117 pacientes com COVID-19 confirmada ou suspeita (dez com a COVID-19 confirmada e dois naqueles com suspeita). Pacientes falecidos com COVID-19 confirmada eram mais idosos que os sobreviventes (idade média 78,8 anos [IQR 75,3–81,3) *vs.* 65,5 anos [53,3–74,0); p = 0,0002). No estudo de caso-controle, 26 participantes formaram o grupo caso e 62 participantes formaram o grupo controle. Não foram encontradas diferenças significativas entre os casos e controles na duração dos sintomas da COVID-19 antes da admissão, no tempo de permanência no hospital ou no sistema local de pontuação dos exames de imagens. Os glicocorticoides foram utilizados para manifestações respiratórias graves relacionadas ao comprometimento pulmonar no grupo caso em 17/26 (65%) e tocilizumabe em 6/26 (23%) dos casos; eventos trombóticos ocorreram em 4/26 (15%) dos casos. Faleceram 4/26 (15%) dos casos e 6/62 (10%) dos controles durante o período do estudo. Os autores reforçam a hipótese de que o prognóstico da infecção por SARS-CoV-2 esteja relacionada à presença de outros fatores de risco como idade, obesidade e hipertensão, do que à doença reumatológica/músculo-esquelética ou à terapia de uso crônico dos pacientes.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies* foram atendidos 8 de 10 critérios. Uma das fragilidades observadas foram um grupo caso com número pequeno. O tamanho amostral muito pequeno não permitiu a realização da análise multivariada. Além disso, também pelo *n* pequeno, não foi possível analisar e comparar o efeito da infecção por SARS-CoV-2 nas doenças reumatológicas e musculoesqueléticas individuais. Os autores apontam como limitação a ausência de dados completos no momento da coleta para todos os pacientes com doenças reumáticas internados no hospital durante o período do estudo, desta forma o estudo caso-controle foi realizado somente com pacientes de um único centro.

TOCILIZUMABE

TRANSVERSAL \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O tocilizumabe, um antagonista do receptor da interleucina-6 (IL-6Ra), pode tratar a síndrome de liberação de citocinas (RSC) com melhora na condição clínica de pacientes com COVID-19. Assim, neste estudo observacional descritivo os autores buscaram avaliar se o tratamento com tocilizumabe poderia

beneficiar pacientes hospitalizados com COVID-19. A decisão pela administração de tocilizumabe foi feita por um algoritmo que levava em consideração marcadores inflamatórios circulantes e condição clínica do paciente, sendo a dose administrada de 8mg/kg I.V, desde que não excedesse 800 mg. Uma segunda dose poderia ser administrada a pacientes com IMC elevado. Foram avaliados 239 pacientes, cuja idade mediana foi de 64 anos; 36% e 19% eram negros e hispânicos, respectivamente. A doença grave foi associada a menor sobrevida (78% *vs.* 93%; $p < 0,001$), com uma maior proporção necessitando de ventilação mecânica (VM) (44% *vs.* 5%; $p < 0,001$) e maior tempo médio de VM (5,5 *vs.* 1,0; $p = 0,003$). Os pacientes tratados com tocilizumabe ($n = 153$, 64%) faziam parte de 90% dos pacientes graves; 44% dos pacientes não graves o receberam por evoluir com RSC. Os pacientes tratados com tocilizumabe com doença grave apresentaram concentrações mais altas de proteína C-reativa (hsCRP) na admissão (120 *vs.* 71mg/L; $p < 0,001$), receberam tocilizumabe mais cedo (2 *vs.* 3 dias; $p < 0,001$), mas a sobrevida foi semelhante aos pacientes não graves (83% *vs.* 91%; $p = 0,11$). Para pacientes tratados com tocilizumabe que necessitaram de VM, a sobrevida foi de 75% (IC95%: 64%–89%). Após o tocilizumabe, ocorreram poucos eventos adversos, a oxigenação e biomarcadores inflamatórios (por exemplo, hsCRP, IL-6) melhoraram; no entanto, a concentração sérica de dímero-D e IL-2R aumentou significativamente. A sobrevivência em negros e hispânicos, após o controle da idade, foi significativamente maior do que em brancos (*log-rank* $p = 0,002$). Os autores concluem que o uso do tocilizumabe para impedir a RSC pode influenciar positivamente a progressão à VM e sobrevida. Além disso, nos pacientes tratados com tocilizumabe, a oxigenação e os biomarcadores inflamatórios melhoram com sobrevida acima do esperado.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* 6/8 critérios foram contemplados. Os autores não identificaram fatores de confusão e, por isso, não adotaram nenhuma estratégia para lidar com esses. Os próprios autores mencionam que deve-se aguardar o resultado de ensaios randomizados para confirmar esses achados.

HEPARINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ITÁLIA*

Neste artigo, os autores revisaram os possíveis mecanismos envolvidos no comprometimento da coagulação após infecção viral pelo SARS CoV-2 e o possível papel da heparina no tratamento de pacientes com COVID-19. A hipótese avaliada foi de que a heparina de baixo peso molecular (HBPM) pode atenuar a tempestade de citocinas em pacientes com COVID-19, portanto, poderia ser considerada como um fármaco terapêutico adjuvante válido para o tratamento da pneumopatia por COVID-19. Os autores apresentam estudos que explicam as interações fisiopatológicas entre inflamação e coagulação, e discutem sobre os mecanismos envolvidos no comprometimento da função plaquetária, com diminuição da produção ou destruição de plaquetas, durante quadros infeciosos virais. Trazem ainda uma discussão sobre a relação entre os marcadores da coagulação, como fibrinogênio e D-dímero, e achados histopatológicos observados numa coagulopatia induzida por infecção viral. Explicam os possíveis mecanismos de ação da HBPM, que justificariam seu uso em

quadros de COVID-19, e discutem, por fim, as implicações terapêuticas desse uso na prática clínica. Informam que, embora os dados ainda sejam numericamente insuficientes para estabelecer qual pode ser o regime terapêutico adequado, a adição de heparina pode ter um impacto favorável na progressão da doença por infecção por COVID-19, principalmente naqueles pacientes com persistência de sintomas respiratórios. Para esses pacientes, mesmo que isolados em casa, os autores defendem seja iniciada uma profilaxia com HBPM ou com fondaparinux, caso a função renal esteja preservada (depuração da creatinina > 50 mL/min). Em estágios mais avançados da COVID-19, à medida que a poderosa geração intravascular de trombina ocorre, alegam que a heparina não fracionada pode ter um papel crucial no tratamento, especialmente em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 mL/min). Por fim, alertam que, nesses pacientes, é necessária uma monitoração cuidadosa dos parâmetros de coagulação, devido ao possível desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada, no estágio final da COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Após leitura crítica, informa-se que os autores não informaram as estratégias de busca e os critérios utilizados para selecionar os artigos incluídos nesta revisão. Em adição, os estudos que relatam o uso da heparina no tratamento da COVID-19 foram poucos; não houve discussão crítica sobre a qualidade desses estudos específicos. Dessa forma, observa-se que as recomendações feitas pelos autores precisam ser confirmadas por meio de estudos mais robustos. Sendo assim, recomenda-se cautela na interpretação dos achados aqui apresentados.

TOCILIZUMABE

REVISÃO NARRATIVA \ *IRÃ*

O objetivo dos autores foi revisar as evidências relativas à segurança e eficácia do uso de tocilizumabe no tratamento da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) nos pacientes com COVID-19. Os autores avaliaram diversos estudos, entre eles, uma série de casos com 21 pacientes chineses com COVID-19 crítico e grave, idade média de 56,8 ± 16,5 anos. Todos receberam lopinavir, metilprednisolona, analgésicos e oxigenoterapia, além do tocilizumabe. É importante mencionar que sete dias antes do tocilizumabe, apesar do tratamento de rotina, nenhuma melhora foi observada. Os resultados mostraram melhora imediata dos sintomas, alterações na opacidade da TC e hipoxemia. Outra série de casos de 15 pacientes chineses com COVID-19 moderada, grave e crítica, e idade média de 73 anos foi comentada. Todos receberam pelo menos uma dose de tocilizumabe isoladamente (47%) ou com metilprednisolona (53%). No dia sete após o tratamento, 67% dos pacientes estavam clinicamente estáveis, 13% tiveram deterioração e 20% morreram. Uma série de casos de 63 pacientes com COVID-19 grave teve idade média de 62,0 (DP 12,5 anos). Ao todo, 34 pacientes receberam tocilizumabe intravenoso e 29, subcutâneo. A taxa de mortalidade foi de 11% e não houve diferença estatisticamente significante entre as administrações subcutânea e intravenosa. O tocilizumabe diminuiu a chance de mortalidade dentro de seis dias do tratamento (HR = 2,2; IC 95%: 1,3–6,7, $p < 0,05$). Série de casos de 100 pacientes

com COVID-19 grave teve idade média de 62 anos. Os pacientes receberam tocilizumabe intravenoso, além de antivirais, antibióticos, hidroxicloroquina e dexametasona. A condição clínica foi melhorada ou estabilizada em 77% dos pacientes e 23% pioraram. Ademais, estudo retrospectivo foi realizado em 171 pacientes com COVID-19 não grave, 77 receberam tocilizumabe e 94 não. Os pacientes também receberam antivirais, hidroxicloroquina, azitromicina, heparina e metilprednisolona. Os pacientes do grupo tocilizumabe tiveram significativamente menos admissões na UTI e necessidade de ventilação invasiva, em comparação com o grupo controle (10,3% *vs.* 27,6%, $p = 0{,}005$; 0 *vs.* 13,8%, $p = 0{,}001$). Além disso, a taxa de mortalidade (10,3%) foi menor nos pacientes que receberam tocilizumabe. Em análise multivariada, o tocilizumabe foi variável protetora da admissão ou morte na UTI. Os autores concluem que os dados sobre o uso de tocilizumabe no tratamento de lesão pulmonar aguda em pacientes com COVID-19 são muito limitados para permitir conclusões.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Os autores não descrevem a estratégia de busca dos artigos ou o que motivou a escolha dos estudos comentados nessa revisão. Os autores não aprofundam a discussão sobre a qualidade metodológica ou risco de viés dos estudos citados.

REFERÊNCIAS

1. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 22 June 2020**. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso em: 22/06/2020.
2. Wu D, Koganti R, Lambe UP, Yadavalli T, Nandi SS, Shukla D. **Vaccines and Therapies in Development for SARS-CoV-2 Infections**. J. Clin. Med. 2020, 9, 1885; doi:10.3390/jcm9061885
3. Bienvenu A L, Marty A M, Jones M K, Picot S. **Systematic review of registered trials of Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 health-care workers at the first third of 2020**. One Health 10 (2020) 100141. https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100141
4. Maldonado E, Tao D, Mackey K. **Antithrombotic Therapies in COVID-19 Disease: a Systematic Review**. J Gen Intern Med. 2020 Jun 17:1-9. doi: 10.1007/s11606-020-05906-y.
5. Tobaiqy M, Alhumaid, Abbas Al Mutair. **Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir for Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis**. MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.16.20133298
6. Faíco-Filho K S, Conte D D, Luna L K S, Carvalho J M A, Perosa A H S, Bellei N. **Effect of hydroxychloroquine on SARS-CoV-2 viral load in patients with COVID-19**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.16.20133066.
7. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, *et al.* **Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality**. JAMA [Internet]. 2020 Jun 19; Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2020.11301
8. Govind R, Fonesca de Freitas D, Pritchard MR, Hayes RD, MacCabe JH. **Clozapine treatment and risk of COVID-19**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.17.20133595. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/06/20/2020.06.17.20133595.abstract
9. Paccoud O, Tubach F, Baptiste A, Bleibtreu A, Hajage D, Monsel G, Tebano G, Boutolleau D, Klement E, Godefroy N, Palich R, Itani O, Fayssal A, Valantin MA, Tubiana R, Burrel S, Calvez V, Caumes E, Marcelin AG, Pourcher V. **Compassionate use of hydroxychloroquine in clinical practice for patients with mild to severe Covid-19 in a French university hospital**. Clin Infect Dis. 2020 Jun 18:ciaa791. doi: 10.1093/cid/ciaa791
10. Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L, Andreoli L, Franceschini F. **Articles COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy : a single-centre observational and case – control study**. 2020;9913(20):1–8.
11. Price CC, Altice FL, Shyr Y, Koff A, Pischel L, Goshua G, Azar MM, Mcmanus D, Chen SC, Gleeson SE, Britto CJ, Azmy V, Kaman K, Gaston DC, Davis M, Burrello T, Harris Z, Villanueva MS, Aoun-Barakat L, Kang I, Seropian S, Chupp G, Bucala R, Kaminski N, Lee AI, LoRusso PM, Topal JE, Dela Cruz C, Malinis M. **Tocilizumab treatment for Cytokine Release Syndrome in hospitalized COVID-19 patients: survival and clinical outcomes**. Chest. 2020 Jun 15:S0012-3692(20)31670-6. doi: 10.1016/j.chest.2020.06.006.
12. Costanzo L , Palumbo FP, Ardita G, Antignani PL, Arosio E, Failla G. **Coagulopathy, thromboembolic complications and the use of heparin in COVID-19 Pneumonia**. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.05.018.
13. Khiali S, Khani E, Entezari-Maleki T. **A Comprehensive Review on Tocilizumab in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome**. J Clin Pharmacol [Internet]. 2020 Jun 18;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1002/jcph.1693

14. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 26: página 1-página 67

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (23 de junho de 2020)**. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 16/06/2020 na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04441385/ Espanha	Antirretroviral	Maraviroc 300 mg	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	22/06/2020	Hospital Universitario Infanta Leonor; Hospital Clínic de Barcelona; ViiV Healthcare
2	NCT04442191/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Placebo	Recrutando	22/06/2020	University of Illinois at Chicago
3	NCT04441918/ China	Produto biológico	JS016 (anticorpo monoclonal anti-SARS-CoV-2)	Controle	Recrutando	22/06/2020	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd.
4	NCT04441398/ Brasil	Antiparasitário	Nitazoxanida	Placebo	Ainda não recrutando	22/06/2020	Azidus Brasil; Farmoquimica S.A.
5	NCT04442178/ EUA	Produto biológico	CYT107 (intercelucina- 7)	Placebo	Ainda não recrutando	22/06/2020	Revimmune; Washington University School of Medicine; Amarex Clinical Research
6	NCT04442048/ Canadá	Imunoestimulador	IMM-101	Observação	Ainda não recrutando	22/06/2020	Canadian Cancer Trials Group; Immodulon Therapeutics Ltd; BioCan Rx; Canadian Cancer Society Research Institute (CCSRI); ATGen Canada Inc; Canadian Centre for Applied Research in Cancer Control (ARCC)
7	NCT04442230/ País não declarado	Produto biológico	NasoVAX (vetores de adenovírus deficientes em replicação em suspensão)	Placebo	Ainda não recrutando	22/06/2020	Altimmune, Inc.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 16/06/2020 na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
8	NCT04441424/ Iraque	Imunoterapia	Plasma convalescente	Hidroxicloroquina e azitromicina	Completo	22/06/2020	Alkarkh Health Directorate-Baghdad
9	NCT04441047/ EUA	Vacina	AlloStim (Células imunes alogênicas ativadas, como a memória, Th1 ativadas)	Sem comparador	Ainda não recrutando	22/06/2020	Immunovative Therapies, Ltd.; Mirror Biologics, Inc.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/ PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.